

P-2018/16369

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0013112**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad AMGEN INC, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **5644** notificado electrónicamente el 21 de mayo de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicite prórroga de 30 días el 18 de agosto de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones y claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintitrés (23) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** Se han corregido los errores tipográficos de las reivindicaciones 1, 2, 5, 9 y 10, dejando una sola numeración.
- 2.2.** Se ha eliminado el término: “alrededor de” de la reivindicación 1.
- 2.3.** Se han eliminado las reivindicaciones 23 a 26 ya que se refieren a métodos de tratamiento o una forma de administración de la composición reivindicada
- 2.4.** En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias ha sido adecuadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio

De conformidad con la Resolución 59669 del 25 de septiembre de 2020, cuando en respuesta al requerimiento de examen de patentabilidad el solicitante modifique el capítulo de reivindicación o el capítulo descriptivo, se deberá abonar la tasa correspondiente a dicha modificación. Se anexa el comprobante de pago respectivo.

3. Pago de tasas por reivindicaciones adicionales

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado. Este pliego es en esencia es el mismo objeto, pero restringido y definido con mayor claridad.

4. Nivel inventivo

El examinador ha objetado que las reivindicaciones de esta solicitud por no ser inventivas en vista de D1 (WO2014011695).

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

A este respecto, se desea llamar la atención que el documento D1 se refiere a compuestos que son útiles como profármacos de inhibidores de proteasa epoxi cetona. La presente solicitud describe formas pegiladas de carfilzomib que tienen propiedades superiores inesperadas. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 2 de la presente solicitud y se describe en el Ejemplo 40, un compuesto pegilado representativo exhibió una liberación de carfilzomib durante un período mucho más largo que el carfilzomib de control, lo que resultó en una concentración significativamente mayor de carfilzomib en el plasma durante un período más largo. período. La concentración en plasma del Ejemplo 13 fue múltiples veces superior a la del control. Además, la presente solicitud proporciona datos técnicos, en particular los datos de pK de ratón de la Figura 2 como se describe en el Ejemplo 40 en la página 107 de la solicitud PCT original, y los datos de concentración plasmática de la Figura 4 descritos en la página 109 y la Tabla 4.

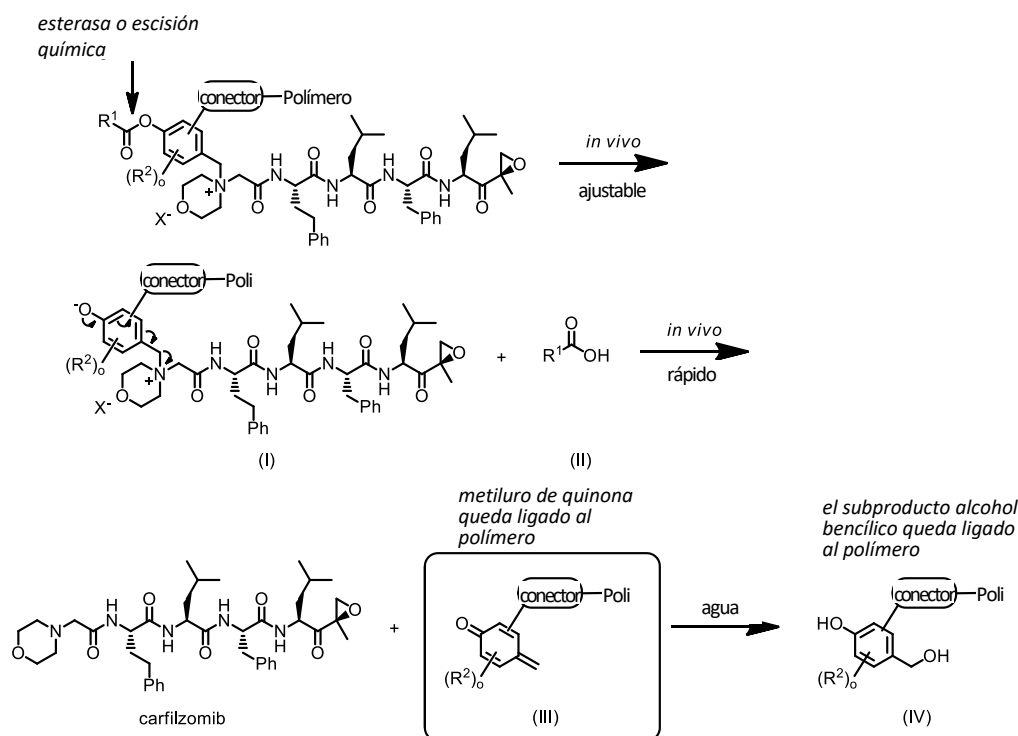
Además, la presente solicitud describe compuestos de carfilzomib pegilado que son útiles para evitar subproductos potencialmente tóxicos, lo cual es una mejora con respecto a los compuestos de D1.

En la página 3 de la sección de antecedentes de la presente solicitud, se señaló que el documento US20140105921, que es la correspondiente solicitud de EE. UU. De D1, y señaló que: *"La publicación de solicitud de patente de E.U.A. 20140105921 describe carfilzomib y otros profármacos inhibidores del proteasoma de epoxicetona que tienen un conector aciloximetilo que conecta el inhibidor a unidades de polietilenglicol (PEG). Sin embargo, se ha descubierto que estos compuestos de profármacos de carfilzomib liberan subproductos de metiluro de quinona durante el metabolismo in vivo, los cuales pueden ser potencialmente tóxicos y puedes presentar un riesgo de seguridad. Con este fin, sería deseable identificar formas alternativas de carfilzomib y/o formas alternativas de suministrar el ingrediente farmacéutico activo carfilzomib a los pacientes, de modo tal de mantener o en la medida posible mejorar la eficacia y/o la seguridad de los tratamientos de carfilzomib actualmente aprobados".*

Además, el Esquema 2 en la página 34 ilustra una ruta metabólica para los compuestos poliméricos de carfilzomib de D1 descritos anteriormente, que pueden interactuar con una enzima esterasa o están sujetos a una unión química que da como resultado la liberación de un meturo de quinona libre tras la hidrólisis del éster.

Los compuestos de carfilzomib pegilado actualmente reivindicados evitan este subproducto potencialmente tóxico. **El esquema 1 y el párrafo siguiente al esquema 1 describe la mejora del subproducto realizada sobre D1.**

Esquema de reacción 1: Escisión de la sal cuaternaria por eliminación de bencilo



La hidrólisis enzimática y/o química del fenil éster da lugar a un ácido carboxílico (II) y a compuesto intermedio fenolato (I) que sufre la eliminación rápida 1, 6 para dar lugar a carfilzomib libre y un metiluro que permanece unido en forma covalente al polímero de PEG solubilizante. Se sabe que los metiluros de quinona son aceptores de Michael reactivos y se cree que presentan riesgos relacionados con una genotoxicidad potencial. En la presente invención, la unión permanente del subproducto del conector de metiluro de quinona al polímero puede atenuar la toxicidad impidiendo el acceso celular y disminuyendo la reactividad contra los nucleófilos del suero. El destino más probable del compuesto intermedio III in vivo es la reacción con agua para formar un aducto alcohol bencílico- polímero que se elimina del cuerpo rápidamente por excreción.

En particular, el resto de quinona metido permanece unido covalentemente al polímero de PEG. Esto es una mejora con respecto a D1 ya que el metido de quinona en D1 permanece libre para reaccionar más en lugar de estar unido permanentemente al resto de PEG en la presente solicitud. Esto muestra claramente que la presente aplicación es técnicamente avanzada sobre la D1.

Es decir, teniendo en cuenta que los documentos D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

5. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintitrés (23) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación de las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0013112
Recibo: 20-79125
Fecha: 30/09/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 450292
CUS: 757887595

Patente PCT
COMPUESTOS DE CARFILZOMIB PEGILADOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000